



НОРМИРОВАННАЯ ЭНТРОПИЯ В ОЦЕНКЕ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ РЕАКЦИЙ НА РАЗЛИЧНЫЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ У ОСОБЕЙ РАЗНОГО ПОЛА

О.А. Климова, М.А Семенова, Т.Г. Анищенко, Н.Б. Игошева

Исследована чувствительность сердечно-сосудистой системы к блокаде парасимпатической нервной системы интактных и кастрированных самок и самцов крыс в условиях покоя и стресса с использованием традиционных физиологических параметров и нового критерия степени сложности сигналов кровяного давления - нормированной энтропии. Результаты показали, что изменения нормированной энтропии были более выраженными по амплитуде и продолжительности по сравнению с частотой сердечных сокращений и давлением крови. Кроме того, в отличие от последних, нормированная энтропия увеличивалась у одной части крыс и уменьшалась у другой. Качественные и количественные особенности в изменениях нормированной энтропии свидетельствуют о том, что новая мера степени сложности сигналов кровяного давления может давать дополнительную информацию об изменениях в сердечно-сосудистой системе при различных воздействиях.

Введение

Поскольку данная статья имеет медицинскую направленность и медицинская терминология для большинства читателей журнала является малознакомой, считаем целесообразным привести список используемых сокращений: E/N - нормированная энтропия; КД - кровяное давление; САД - среднее артериальное давление; ССС - сердечно-сосудистая система; ЧСС - частота сердечных сокращений; ЭБС - эмоционально-болевой стресс.

Повышенную устойчивость женщин по сравнению с мужчинами к сердечно-сосудистым заболеваниям объясняют кардиопротекторным действием женских половых гормонов [1]. Вместе с тем, мало изучен вопрос о роли мужских половых гормонов в кардиоваскулярной стресс-устойчивости. Традиционные медико-биологические методы, такие как измерение ЧСС, определение КД являются недостаточно информативными и не позволяют детально проследить изменения деятельности ССС, что предполагает поиск новых методов для оценки реакций ССС на различные воздействия [2]. Показано, что даже в условиях физиологического покоя сердечный ритм не является постоянным и ССС может демонстрировать различные режимы колебаний. В изменениях сердечного ритма и кровяного давления обнаруживаются многие физические явления, которые традиционно являются предметом изучения нелинейной динамики: динамический

хаос, взаимная синхронизация различных частот [3]. Данное обстоятельство позволяет существенно расширить спектр традиционно используемых в медицине и физиологии методов анализа сигналов биологического происхождения за счет методов нелинейной динамики. Применение таких мер сложности системы, как размерность, ляпуновские показатели, энтропия и др., было успешным для исследования сложной природы активности ССС в здоровом и больном организме [4]. Ранее была выявлена высокая информативность нового показателя степени сложности сигнала КД - нормированной энтропии (E/H), являющейся энтропией Шеннона, нормированной на среднюю энергию системы [5]. Нами было показано, что E/H является более чувствительным критерием в оценке реакций ССС на разнообразные стрессорные ситуации по сравнению с традиционными показателями [6].

Целью наших экспериментов явилось изучение влияния женских и мужских половых гормонов на чувствительность ССС к различным воздействиям с использованием нормированной энтропии и традиционных физиологических показателей.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 20 интактных и 20 кастрированных самках и самцах белых крыс линии Sprague-Dawley. Кастрация проводилась за 3 недели до начала опыта. Через 3 недели крысам имплантировали полиэтиленовые катетеры в брюшную аорту через бедренную артерию для прямого измерения КД и в бедренную вену для введения атропина сульфата (0.2 мг/100г веса), блокирующего парасимпатический (холинергический) отдел вегетативной нервной системы. Регистрацию сигналов КД осуществляли с помощью измерительно-вычислительного комплекса [5] с частотой дискретизации 500 Гц. Время записи одной реализации составляло 30 секунд. При цифровой обработке сигнала КД получали параметры САД и ЧСС. Вычисление E/H производили с помощью программы «Observer», используя алгоритм для расчета степени упорядоченности сигналов КД [5].

В течение трех дней одно и то же животное подвергалось трем различным воздействиям: введению атропина, ЭБС в виде 60-минутной иммобилизации и ЭБС на фоне атропинизации. Во всех опытах сигналы КД регистрировались через каждые 5-10 минут в течение 2 часов после введения фармакологического препарата, в течение 60 минут при ЭБС и 60 минут после отмены стресса (восстановительный период). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 5.0. Для исследования влияния отдельных факторов (пола, атропина) на изучаемые гемодинамические параметры использовался метод дисперсионного анализа (ANOVA/MANOVA) с постхоковым анализом ранговым тестом Duncan. Различия считались достоверными при $p < 0.05$.

Результаты исследования

Результаты исследований показали, что кастрация вызывала увеличение исходных значений ЧСС примерно в одинаковой степени у женских и мужских особей крыс по сравнению с интактными животными (на 12% и 11%, соответственно) и не повлияла на уровень САД ни у самок, ни у самцов. Это свидетельствует о том, что на исходные уровни ЧСС модулирующий тормозной эффект оказывают не только эстрогены, но и андрогены.

Введение атропина интактным животным вызывало более значительное

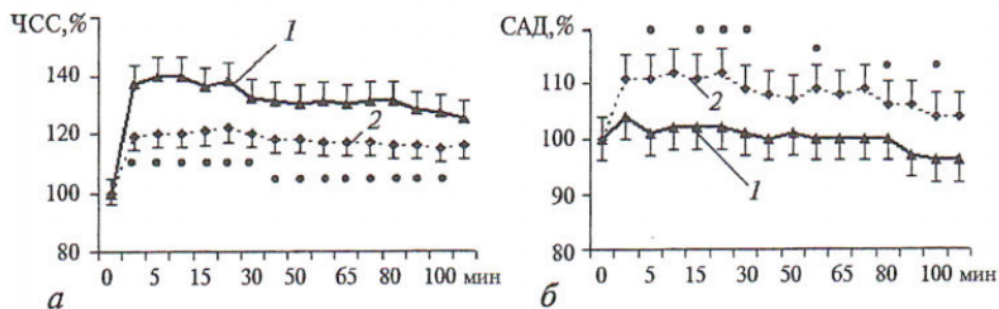


Рис. 1. Изменения ЧСС у самок (а) и САД у самцов (б) белых крыс при введении атропина: 1 - интактные; 2 - кастрированные животные. Здесь и далее: (*) - $p < 0.05$ относительно группы интактных животных

увеличение ЧСС (тахикардия) у самок (25-40%) по сравнению с самцами (17-38%). Кастрация изменила это соотношение: амплитуда реакции ЧСС на введение препарата у кастрированных самцов оказалась выше (17-30%), чем у кастрированных самок (15-22%). Причиной такой инверсии является то, что кастрация снизила реакцию ЧСС на атропин у самок (рис. 1, а), но не изменила ее

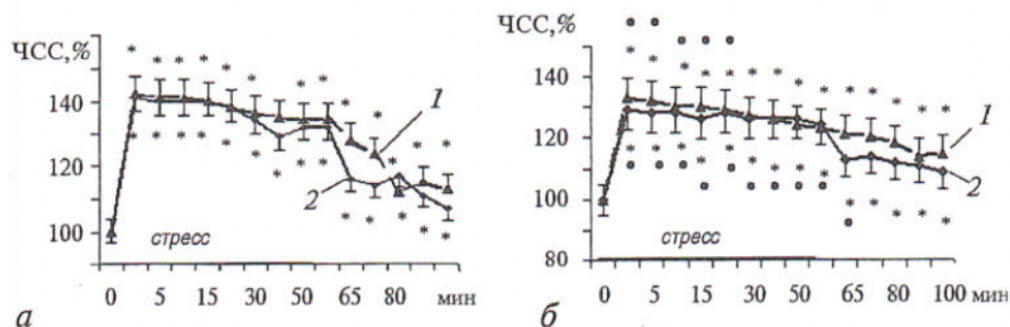


Рис. 2. Изменения ЧСС у интактных (а) и кастрированных (б) самцов 1 и самок 2 белых крыс при ЭБС. Здесь и далее: (*) - $p < 0.05$ относительно исходного уровня

у самцов. Чувствительность САД к введению атропина после кастрации увеличилась у самцов (рис. 1, б) и не изменилась у самок.

При ЭБС как у интактных, так и у кастрированных животных отмечалось значительное учащение ЧСС и повышение САД по сравнению с исходным уровнем. Повышенные значения ЧСС сохранялись в течение всего ЭБС как у интактных, так и у кастрированных самок и самцов. Вместе с тем, после кастрации уровень ЧСС у самок и самцов во время ЭБС был ниже, чем у интактных животных (рис. 2). После окончания ЭБС (в восстановительный период) различий в уровне ЧСС между интактными и кастрированными самками и самцами не наблюдалось. У кастрированных самцов, но не у самок, отмечалась более значительная продолжительность гипертензивных реакций по сравнению с интактными животными (в течение 120 и 60 минут исследования, соответственно).

У интактных животных сочетанное воздействие ЭБС и атропина сопровождалось тахикардией и гипертензией, более выраженными у самцов, чем у самок (рис. 3). Кастрация усилила гипертензивные реакции на данное комбинированное воздействие у самок (на 7-15%) и у самцов (3-5%), снизив при этом уровень тахикардии у самцов (на 11-17%), но не у самок (рис. 4). В результате у кастрированных животных на фоне более высоких гипертензивных ответов на

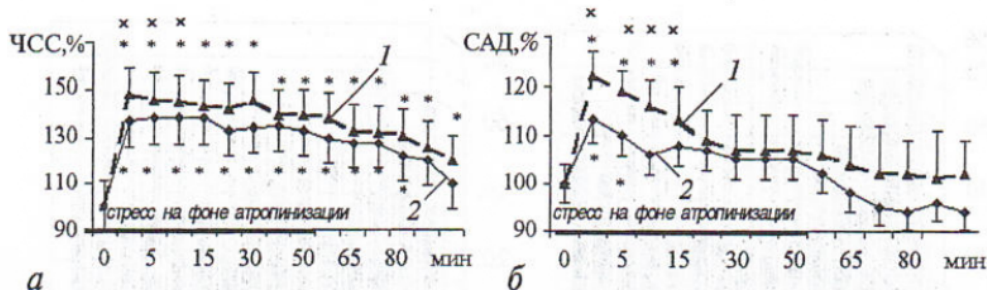


Рис. 3. Изменения ЧСС (а) и САД (б) у intactных самцов 1 и самок 2 белых крыс при стрессе на фоне атропинизации. (x) - $p < 0.05$ относительно самок

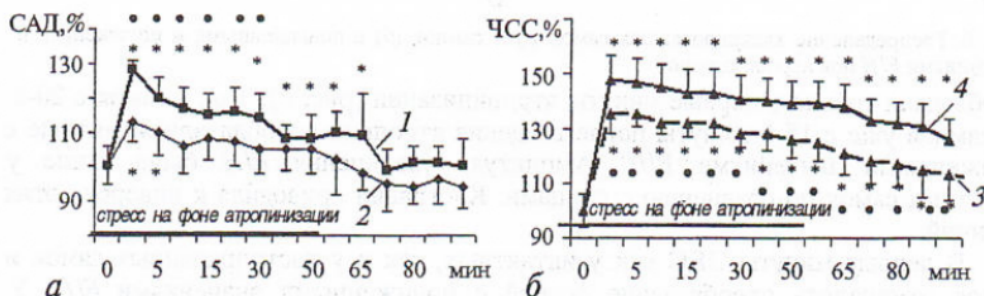


Рис. 4. Изменения САД у самок (а) и ЧСС у самцов (б) белых крыс при стрессе на фоне атропинизации: кастрированных 1 и 3; intactных 2 и 4

ЭБС и атропин величина их у самцов была по-прежнему выше, чем у самок. Однако уровень тахикардии при этом был одинаков у самок и самцов.

В отличие от физиологических показателей, которые всегда увеличивались, E/H возрастала у одних животных, что свидетельствовало об увеличении степени хаотичности сигналов КД, и уменьшалась у других, что характеризовало увеличение степени упорядоченности сигналов КД. Изменения E/H по амплитуде и продолжительности были более выраженными по сравнению с изменениями ЧСС и САД.

При атропинизации intactных животных у самок число особей с повышенной E/H было больше, чем у самцов. Примерно у 80% intactных самок повышенные значения E/H сохранялись на протяжении всего эксперимента (рис. 5, а). Среди intactных самцов, начиная с 30-й минуты после введения атропина, также наблюдалось преобладание особей с повышенными значениями E/H (рис. 5, б).

У кастрированных самок и самцов особи с повышенными значениями E/H

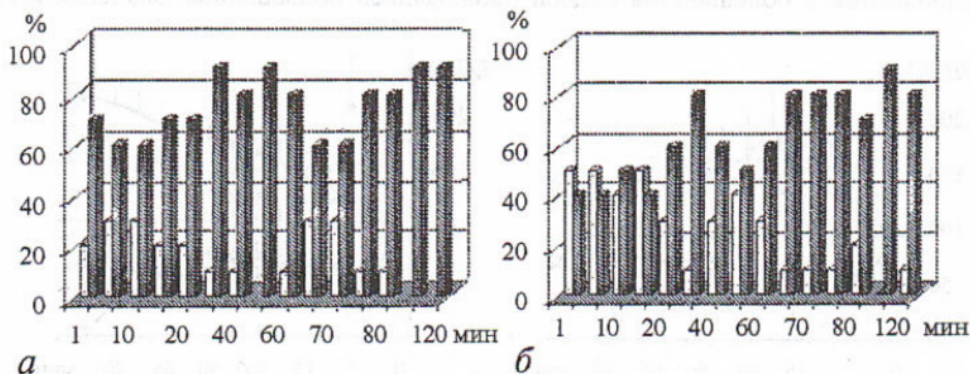


Рис. 5. Распределение intactных самок (а) и самцов (б) с повышенной и пониженной E/H при атропинизации. Здесь и на следующих рисунках количеству особей с повышенными значениями E/H соответствуют черные столбики, с пониженными - белые

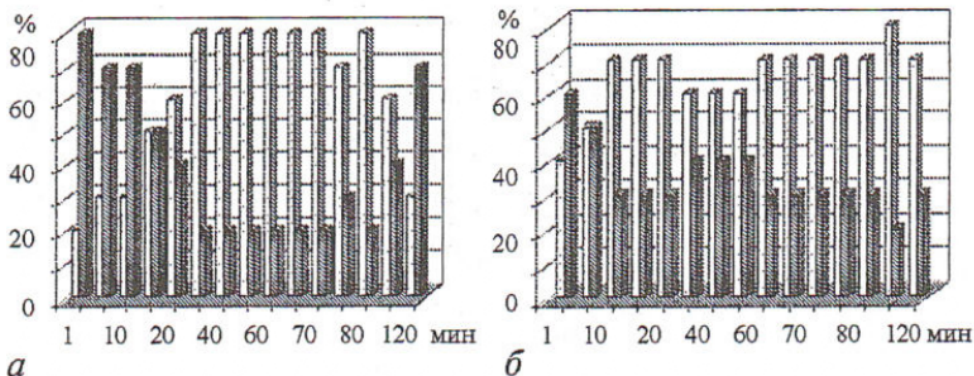


Рис. 6. Распределение кастрированных самок (а) и самцов (б) с повышенными и пониженными значениями E/N при атропинизации

преобладали только в первые минуты атропинизации (рис. 6). Так, у самок с 20-й, а у самцов уже с 15-й минуты после введения атропина преобладали животные с пониженными значениями E/N . Амплитуда увеличения E/N была выше у intactных самок по сравнению с самцами. Кастрация приводила к инверсии этих различий.

В первые минуты ЭБС как у intactных, так и у кастрированных самок и самцов отмечалось преобладание особей с пониженными значениями E/N . У intactных животных число особей с пониженной E/N было больше у самцов (60-90%) по сравнению с самками (60-70%). Уже к началу восстановительного периода у intactных самок и самцов преобладали особи с повышенной E/N . У кастрированных же самок и самцов преобладание особей с повышенными значениями E/N наблюдалось только к концу восстановительного периода.

При стрессе на фоне атропинизации у intactных самцов амплитуда увеличения E/N была выше, чем у самок (рис. 7, а). Напротив, у кастрированных животных до 30 минут воздействия более значительное увеличение E/N наблюдалось у самок по сравнению с самцами (рис. 7, б). В первые минуты сочетанного воздействия стресса и атропина как у intactных, так и у кастрированных самок и самцов преобладали особи с пониженной E/N . Уже с 15-й минуты воздействия у большинства intactных самок, но не у самцов, наблюдались повышенные значения E/N (рис. 8). В восстановительном периоде у intactных самок преобладали особи с пониженными значениями E/N , а у самцов - с повышенными. У кастрированных самок, в отличие от intactных, в период восстановления у большинства особей наблюдались повышенные значения E/N .

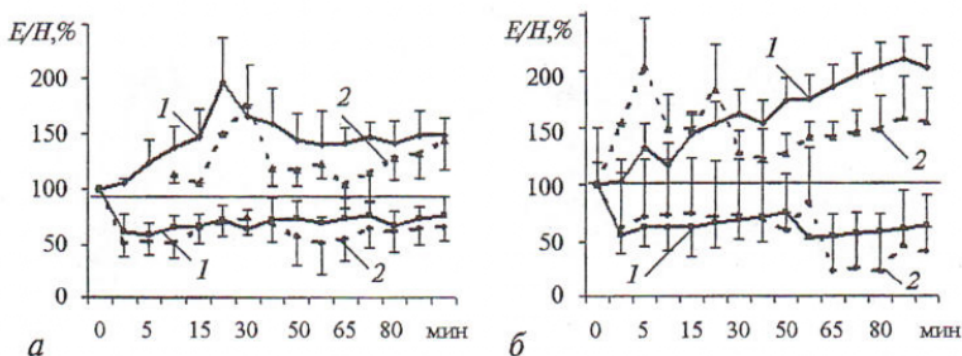


Рис. 7. Изменение E/N у intactных (а) и кастрированных (б) самцов 1 и самок 2 белых крыс при ЭБС на фоне атропинизации

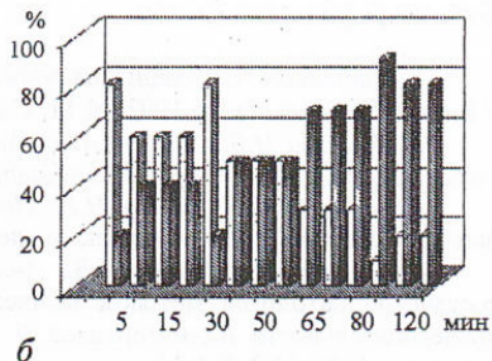
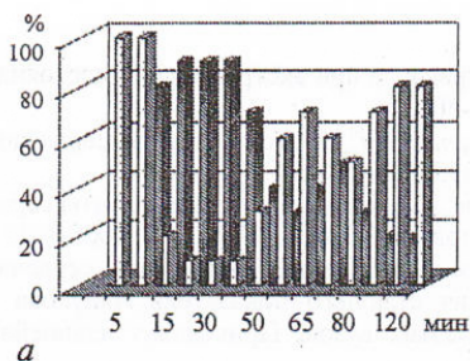


Рис. 8. Распределение intactных самок (а) и самцов (б) с повышенными и пониженными значениями E/N при ЭБС на фоне атропинизации

(рис. 9, а). У кастрированных самцов, в отличие от intactных, особи с повышенными значениями E/N преобладали почти на всем протяжении воздействия (рис. 9, б).

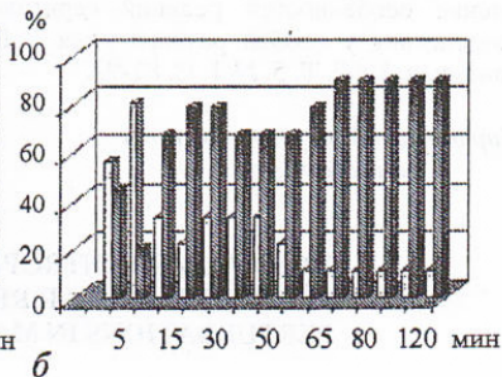
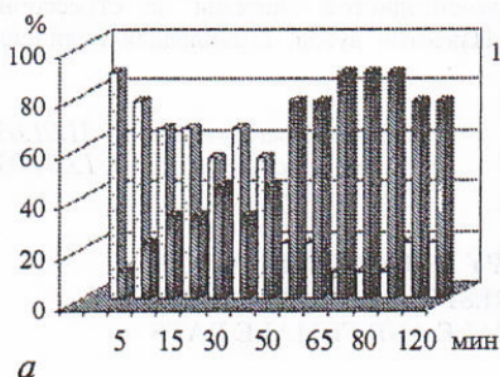


Рис. 9. Распределение кастрированных самок (а) и самцов (б) с повышенными и пониженными значениями E/N при ЭБС на фоне атропинизации

Таким образом, кастрация самок и самцов, оказывая однонаправленное влияние на базальные значения гемодинамических параметров, вызывает зависящие от пола и состояния животных изменения в кардиоваскулярной чувствительности к атропину. Увеличение базальных уровней ЧСС после кастрации как у самок, так и у самцов и более высокая интенсивность и продолжительность гипертензивных ответов на различные воздействия у кастрированных самцов по сравнению с intactными свидетельствует о модулирующем влиянии как женских, так и мужских половых гормонов на эффективность холинергической регуляции ССС в условиях покоя и стресса. Количественные и качественные особенности изменений показателя E/N при указанных воздействиях, проявляющиеся в разнонаправленности этих изменений, более выраженной амплитуде и длительности по сравнению с изменениями ЧСС и САД, свидетельствуют о том, что нормированная энтропия, характеризующая степень сложности сигналов КД, отражает такие изменения в ССС, которые не регистрируются традиционными гемодинамическими параметрами. Следовательно, использование нормированной энтропии в качестве дополнительного критерия является перспективным для более глубокого анализа активности ССС при различных воздействиях.

Исследования выполнены при частичной поддержке грантом CRDF (REC-006) и грантом Министерства образования России РД 02-1.4-261.

1. Матюшин А.И. Защитная роль эстрадиола при экстремальных состояниях // Бюл. эксп. биол. и мед. 1992, № 11. С.497-500.
2. Игошева Н.Б., Павлов А.Н., Анищенко Т.Г. Методы анализа сердечного ритма. Саратов: Изд-во ГосУНЦ «Колледж», 2001. 120 с.
3. Анищенко Т.Г., Янсон Н.Б., Павлов А.Н. Может ли режим работы сердца быть регулярным? // Радиотехника и электроника. 1996. Т. 42, № 8. С. 1005-1010.
4. Павлов А.Н., Янсон Н.Б., Анищенко В.С. и др. Диагностика сердечно-сосудистой патологии методом вычисления старшего показателя Ляпунова по последовательности *RR*-интервалов // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. 1998, № 2. С.3-14.
5. Анищенко В.С., Сапарин П.И., Сафонова М.Ф. Измерительно-вычислительный комплекс для диагностики сложных режимов автоколебаний // Радиотехника и электроника. 1992. Т. 37, № 3. С. 467-478.
6. Анищенко Т.Г., Игошева Н.Б., Хохлова О.Н. Нормированная энтропия в оценке особенностей реакций сердечно-сосудистой системы на стрессорные воздействия у особей разного пола // Известия вузов. Прикладная нелинейная динамика. 1997. Т. 5, № 1. С. 81-92.

Саратовский государственный
университет

Поступила в редакцию 31.01.03
после доработки 15.04.03

NORMALIZED ENTROPY IN THE EVALUATION OF CARDIOVASCULAR RESPONSES TO DIFFERENT PERTURBATIONS IN MALE AND FEMALE RATS

O.A. Klimova, M.A. Semyonova, T.G. Anishchenko, N.B. Igosheva

In this research we studied the cardiovascular sensitivity to parasympathetic blockade in normal and castrated male and female rats under usual and stress conditions using the traditional physiological measures and a new measure of complexity of blood pressure dynamics - normalized entropy E/H . The results showed that changes in E/H were more pronounced and prolonged in comparison with heart rate and blood pressure. Also, unlike the latter, E/H increased in one part of rats and decreased in another part of ones. These quantitative and qualitative particularities in E/H changes give evidence that using a new measure of complexity degree of blood pressure signal one can receive an additional information about the changes in cardiovascular system evoked by different perturbations.



Климова Оксана Анатольевна - родилась в Кушке (1978), окончила биологический факультет СГУ (2000). Аспирантка кафедры радиофизики СГУ. Имеет 5 опубликованных работ. В настоящее время работает над кандидатской диссертацией. Занимается исследованием роли гормональных и генетических факторов в формировании половых особенностей кардиоваскулярной стресс-реактивности и стресс-устойчивости с привлечением традиционных физиологических и математических методов изучения сердечно-сосудистой системы.



Семенова Мария Алексеевна - родилась в Москве (1980), окончила биологический факультет СГУ (2002). Аспирантка кафедры физиологии человека и животных СГУ. Имеет 4 опубликованных работы. Занимается исследованием роли половых гормонов в стресс-реактивности и стресс-устойчивости сердечно-сосудистой системы с использованием традиционных физиологических методов и методов нелинейной динамики.



Анищенко Татьяна Григорьевна - родилась в Ульяновске, окончила биологический факультет СГУ (1964). С 1966 года и по настоящее время работает на кафедре физиологии человека и животных. С 1995 года заведует кафедрой физиологии человека и животных. Защитила кандидатскую диссертацию (1967), докторскую диссертацию на тему «Половые аспекты проблемы стресса и адаптации» (1993). Имеет 135 опубликованных работ. Под ее руководством защищены 4 кандидатских диссертации. В последние годы занимается исследованием возможности применения методов нелинейной динамики к анализу стрессорных изменений сердечно-сосудистой системы.



Игошева Наталья Борисовна родилась в Саратове (1968), окончила биологический факультет СГУ (1990). С 1992 по 1997 работала ассистентом на кафедре человека и животных. В 1997 году защитила кандидатскую диссертацию на тему «Половые различия в стресс-реактивности и стресс-устойчивости у белых крыс». В 2002 году было присвоено научное звание доцента. Имеет 55 опубликованных работ. С 1998 по 2001 была участником 9 международных и отечественных научных грантов. В последнее время занимается исследованиями, связанными с разработкой новых прогностических критериев индивидуальной стресс-устойчивости сердечно-сосудистой системы. В настоящее время проходит стажировку в Институте репродукции и биологии развития при Императорском колледже (Лондон) и работает над докторской диссертацией.